

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DES ZWECKVERBANDES
STADT- UND KREISKRANKENHAUS MINDEN (WESTFALEN)
CHEFARZT: PROFESSOR DR. DR. W. BUSANNY - CASPARI

Die akute Schwangerschaftsfettleber

Literaturübersicht und kasuistischer Beitrag

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

von

Reiner Martini

aus Berlin

Mainz 1975

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DES ZWECKVERBANDES
STADT- UND KREISKRANKENHAUS MINDEN (WESTFALEN)
CHEFARZT: PROFESSOR DR. DR. W. BUSANNY - CASPARI

DIE AKUTE SCHWANGERSCHAFTSFETTLEBER

Literaturübersicht und kasuistischer Beitrag

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Reiner Martini
aus Berlin
Mainz 1975



Fachbereichsdekan: Professor Dr. R. Wolf

Referent: Professor Dr. Dr. Busanny-Caspari

Korreferent: Professor Dr. W. Thoenes



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0118

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	2
III. EIGENE BEOBACHTUNG	17
IV. DISKUSSION	33
V. ZUSAMMENFASSUNG	39
VI. LITERATURVERZEICHNIS	40

I. EINLEITUNG

Die akute Schwangerschaftsfettleber wurde zuerst von SHEEHAN (44) 1940 anhand von sechs Obduktionsfällen als eigenständiges Krankheitsbild unter dem Namen „akute gelbe Entbindungsatrophie der Leber“ dargestellt und gleichzeitig von der gelben Leberatrophie bei Hepatitis und bei Vergiftungen abgegrenzt. Vor SHEEHAN wurde dieses nur im letzten Schwangerschaftsdrittel beobachtete Krankheitsbild bereits zweimal beschrieben (9, 48). STANDER (48) vertrat jedoch die Ansicht, es handle sich dabei um eine Frühform der akuten gelben Leberatrophie bei Hepatitis.

Unter verschiedenen Bezeichnungen wie „fettige Leberdegeneration in der Schwangerschaft“ (50), „akute Fettmetamorphose der Leber verbunden mit Schwangerschaft“ (37) und „akute Schwangerschaftsfettleber“ (35) wurden in den folgenden zwanzig Jahren vornehmlich im angloamerikanischen Schrifttum Arbeiten über diese recht seltene Krankheit veröffentlicht. HAEMMERLI (18) gibt eine bis 1966 datierte Übersicht von vierzig histologisch gesicherten Fällen. Von diesen vierzig Patientinnen überlebten sechs Mütter und fünf Neugeborene. Koma und Kreislaufschock sind die vorherrschenden Todesursachen der Mutter (29). Die Neugeborenen kommen meistens als Totgeburt zur Welt oder sterben wenige Stunden nach der Geburt.

Im deutschen Sprachraum liegen bisher drei Veröffentlichungen über die akute Schwangerschaftsfettleber vor (2, 19, 28).

Die folgende Arbeit gibt zunächst eine Literaturübersicht. Anschließend wird der Krankheitsverlauf einer Patientin mit akuter Schwangerschaftsfettleber beschrieben. Die Patientin überlebte die Erkrankung. Insgesamt vier Leberbiopsien ließen den Krankheitsablauf im histologischen Bild verfolgen.

II. LITERATURÜBERSICHT

SHEEHAN (44, 45) begründete die Eigenständigkeit der akuten Schwangerschaftsfettleber durch charakteristische histologische Lebergewebsveränderungen. Diese bestehen in einer intensiven feintropfigen Parenchymverfettung des gesamten Leberläppchens mit Ausnahme eines schmalen peripheren Saums normaler Leberzellen. Die Läppchenstruktur ist weitgehend erhalten. Typischerweise fehlen Leberzellnekrosen. Die entzündliche Infiltration der Läppchen und Periportalfelder ist gering. Die extrahepatischen Gallenwege sind frei. Lediglich einmal wurden bei einer akuten Schwangerschaftsfettleber gleichzeitig Gallenblasensteine (5) und in einem anderen Fall eine chronische Cholecystitis (48) gefunden.

Die akute Schwangerschaftsfettleber tritt nur im letzten Drittel einer Schwangerschaft auf und ist bis heute nur histologisch zu sichern (11, 14, 18, 22, 45). Von ihr abzugrenzen ist eine in ihrem Verlauf und histologischen Bild sehr ähnliche Krankheit, die durch hohe Tetracyclindosen hervorgerufen wird, jedoch bei Frauen auch außerhalb einer Schwangerschaft beobachtet wurde (7, 25, 29, 33, 40, 41, 49, 51).

Neben den vierzig histologisch gesicherten Fällen bis 1966 (18) sind für die vorliegende Arbeit weitere 29 Fälle bis 1973 registriert worden. Von diesen 29 Fällen hat zwölfmal die Mutter überlebt; dies entspricht einer Mortalitätsrate von 59 %. HAEMMERLI teilt 1966 eine Sterblichkeitsrate von 85 % mit (18). Die Zahl der Erkrankungen zwischen 1966 und 1973 dürfte jedoch höher als die erfaßten 29 Fälle liegen. BREEN (4) gibt noch 1972 eine mütterliche Überlebensrate von nur 15 % bis 18 % an.

Klinik der akuten Schwangerschaftsfettleber:

Die Krankheit beginnt mit Schwächegefühl, Müdigkeit, Oberbauch-, gelegentlich auch Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, das immer heftiger und häufig kaffeesatzartig wird. Nach wenigen Tagen tritt eine rasch zunehmende Gelbsucht auf. Bei einigen Fällen war diese Gelbsucht von einem Juckreiz der Haut begleitet (2, 6, 27, 29, 37).

Die Geburt findet in der Mehrzahl der Fälle in der ersten Krankheitshälfte statt. In zwei Fällen begann die Erkrankung erst kurz nach der Geburt (35, 36). In einem Fall kam es jedoch erst in der Erholungsphase zu einer Totgeburt (26).

Nach der Geburt setzt oft eine rasche Verschlechterung des Krankheitsbildes ein. Zunächst leichtere Bewußtseinsstörungen gehen in ein tiefes Koma über, vereinzelt von Krampfanfällen begleitet (3, 23). Ausnahmsweise war in drei Fällen das Bewußtsein nicht beeinträchtigt (16). Während der Erkrankung besteht meistens eine Tachykardie um 100 bis 130 Pulsschlägen pro Min. (18). Fieber tritt gelegentlich kurz vor dem Tode auf. In den meisten Fällen kommt es zu einer Niereninsuffizienz mit Oligurie bis Anurie, die nicht immer Folge eines Kreislaufschocks sein muß (2, 16, 32, 36, 39, 43). Als häufigste Todesursachen werden ein schweres Koma und ein Kreislaufversagen angegeben (29).

Die Krankheitsdauer vom Beginn der ersten klinischen Symptome bis zum Tode liegt bei drei Tagen bis vier Wochen, im Durchschnitt bei ein bis zwei Wochen (18).

Laborchemie:

Konstant besteht eine Hyperbilirubinämie mit einem direkten Anteil von fast Zweidrittel der Gesamtbilirubinhöhe. Die Transaminasen und die alkalische Phosphatase sind gering bis mittelgradig erhöht (2, 5, 6, 13, 15, 28, 36), ebenso die Laktatdehydrogenase (20, 26, 30). Häufig kann im Krankheitsverlauf Bilirubin im Urin nachgewiesen werden (5, 10, 13, 26, 35, 37, 48, 50).

Weiterhin wird berichtet über eine Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen und der Harnsäure (13, 20, 35, 36, 45, 48), über das Auftreten einer metabolischen Azidose (6, 10, 13, 22, 26, 30, 42, 45) und über eine Erniedrigung des Gesamteiweißes mit deutlicher Hypalbuminämie (2, 5, 6, 10, 13, 16, 20, 26),

DUMA (13) ermittelte nach einem tiefen Koma und im Anschluß an eine schwere gastrointestinale Blutung hohe Serumammoniakspiegel, die auch von LAMONTAGNE (30) während eines abklingenden Leberkomas beobachtet wurden.

Seltener werden erhöhte Serumamylase- und Lipasewerte als Ausdruck einer Begleitpankreatitis mitgeteilt (20, 29, 36).

Gelegentlich untersuchte Blutfette und Cholesterinwerte waren unauffällig (16, 27, 32).

Häufiger treten schwere und oft tagelang anhaltende Hypoglykämien auf, die mehrmals Anlaß zu einem plötzlichen Koma waren (3, 20, 27, 38, 48, 50).

Der Prothrombinspiegel ist deutlich bis hochgradig erniedrigt. Einige Autoren weisen auf deutlich herabgesetzte Fibrinogenwerte, oft im Zusammenhang mit einer Verbrauchskoagulopathie, hin (2, 10, 19, 32).

Im Blutbild fällt neben einer mäßigen normochromen Anämie eine erhebliche Leukozytose von 20 000 bis über 30 000 pro mm³ auf (18).

Pathohistologie der Leber:

Die Leberepithelien zeigen eine plurivakuoläre, feintropfige Verfettung, die den Zellen nach Fettextraktion ein wabiges, schaumiges oder wasserklares Aussehen verleiht (10, 13, 16, 23, 25, 28, 29, 35, 37, 45, 50). Die verfetteten Zellen sind meistens erheblich vergrößert, wie geschwollen oder aufgeblasen und liegen dicht zusammengedrängt (3, 28, 32, 35, 37, 44, 48). Die Verfettung erstreckt sich über das ganze Leberläppchen mit Ausnahme eines schmalen, peripheren Randsaums periportal. Hier finden sich unveränderte Leberzellen. Die Zellkerne werden als gut erhalten, mittelständig und als normal bezeichnet (19, 25, 35, 37, 44, 48).

Nach dem Ergebnis der Fettfärbungen handelt es sich bei der Zellverfettung vorwiegend um Neutralfette (28, 32, 35). KAHIL (25) gibt nach chemischer Leberaufbereitung einen Gehalt an Gesamtlipiden von 19,8 % mit einem Verhältnis der Phospholipide zu den Neutralfetten von eins zu zwölf an. Ein ähnliches Verhältnis findet auch OBER (37). Während MOORE (35), KÜHN (28) und LAROCHE (32) Cholesterin nicht nachweisen konnten, teilt HARMS (19) einen deutlich vermehrten Cholesteringehalt der Leberzellen mit.

Die Läppchenstruktur ist fast immer regelrecht und gut erhalten. LAMONTAGNE (30) und LAROCHE (32) heben jedoch eine „bemerkenswerte Erschütterung“ und eine auffallende Veränderung der normalen Läppchenarchitektur zugunsten einer „azinösen“ Umwandlung der Leberzellbalken hervor.

SHEEHAN teilt zunächst nichts über Gallenfarbstoffablagerungen mit (44), beobachtet jedoch später Gallenpigment in einzelnen Leberzellen (45). Nach ihm häufen sich Berichte über obstruktive Veränderungen in den Gallenkapillaren in Form von Gallethromben oder Gallezylindern und über Gallenpigmentablagerungen in den Leberepithelien (10, 13, 16, 23, 28, 29, 30, 35, 37, 38). O'LOUGHLIN (38) beschreibt innerhalb der Läppchen ausgesprochene Galleseen. Andere Autoren sprechen lediglich von einer deutlichen intra- und extrazellulären Cholestase (20, 32).

Die stets vorhandene entzündliche Infiltration der Leberläppchen und der Periportalfelder mit Lymphozyten, Plasmazellen und Granulozyten wird als unwesentlich und gering bezeichnet (13, 23, 28, 35, 37, 44, 45, 48, 50). Nur selten wird auf das Verhalten der Kupfferschen Sternzellen eingegangen. In zwei Fällen wird ein zytoplasmatischer Einschluß von gelblichem, galleähnlichen Pigment beobachtet (35, 37). Einige Autoren finden eine starke Schwellung (13, 19, 26) oder eine Vermehrung (28) der Sternzellen.

SHEEHANs Bezeichnung „akute gelbe Entbindungsatrophie“ dürfte auf die Feststellung eines verminderten Lebergewichtes bei seinen sechs Obduktionsfällen von 1300 g bis 1040 g zurückgehen (44). Auch zahlreiche andere Autoren teilen ein herabgesetztes Lebergewicht mit (10, 23, 27, 28, 35, 37, 48). Der stärkste Gewichtsverlust der Leber auf 810 g findet sich bei einem Fall von OBER (37). Andererseits wurde eine Reihe von Fällen mit einem Übergewicht der Leber bis maximal 2310 g veröffentlicht (5, 6, 20, 25, 29). Ein Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Lebergewicht besteht nach Berechnungen von KÜHN anhand der Literaturdaten nicht (28). Da Leberzellnekrosen bis dahin nicht gefunden waren, nahm als erster OBER einen Zellverlust an, der offenbar spurlos vonstatten gehe (37). SHEEHAN beschreibt später ein leeres Aussehen mancher Läppchenzentren, „als ob in diesem Gebiet einige Leberzellen aufgelöst und vollständig verschwunden seien“ (45).

KÜHN weist in seinem Fall sehr eingehend auf regressive Kernveränderungen in verfetteten Bezirken hin und findet als Folge herdförmiger Parenchymuntergänge einen Kollaps des Gitterfasergerüsts in einigen Läppchenzentren (28). HARMS vermutet, daß die Zellnekrosen möglicherweise zum Zeitpunkt des Todes bereits abgeräumt worden waren (19). Weitere Hinweise auf degenerative und regressive Kernveränderungen geben DUMA (13), KUNELIS (29) und MOORE (35).

Als erster berichtet CZERNOBILSKY bei dem ersten von zwei Fällen mit Schwangerschaftsfettleber über ausgedehnte „zentrolobuläre Zellnekrosen“ (10). „Manche Areale enthielten nur Zelltrümmer“ (10). In den peripheren Läppchenanteilen fehlten Nekrosen. Später beschreibt noch IWATA eine „geringe zentrolobuläre Nekrobiose“, jedoch ohne Zeichen für massive Leberzellnekrosen (23).

Bei allen Autoren, die sich mit der Frage eines Leberzellunterganges befassen, besteht somit Übereinstimmung über die Lokalisation des Parenchymverlustes (10, 19, 23, 28, 45). Es ist das auch von der Verfettung am stärksten betroffene zentrale Läppchengebiet.

Pathologisch-anatomisches Bild anderer Organe:

Die recht zahlreichen Autopsiebefunde zeigen, daß die akute Schwangerschaftsfettleber möglicherweise nur eine Manifestation eines komplexen Krankheitsgeschehen ist (HATFIELD, 20).

Außer der Leber sind die am häufigsten betroffenen Organe der Gastrointestinaltrakt, das Pankreas und die Nieren.

Bei acht Fällen fand sich in den Nieren eine vakuoläre, fettige Degeneration der Tubulusepithelien, besonders im Bereich der proximalen Nierentubuli und der Markstrahlen (6, 10, 25, 37, 45), einmal gleichzeitig mit einer akuten tubulären Nekrose (6). HARMS stellt bei seinem Fall schwere Schocknieren mit hochgradiger Verfettung fest (19).

Als einziger teilt HARMS außerdem eine hochgradige Herzmuskelverfettung mit.

Mehrmals wird eine akute, oft hämorrhagische Pankreatitis mit Fettgewebnekrosen beschrieben (5, 20, 25, 29). In einem Fall entwickelte sich dabei eine Pseudozyste des Pankreas, die drainiert und in die Bauchwunde eingenäht wurde (20).

Die Beteiligung des Magen-Darm-Traktes reicht von submukösen Hämorrhagien über multiple Erosionen bis zu oft mehreren blutenden Ulcera vorwiegend im Bereich des unteren Oesophagus, Magens und Duodenums (10, 16, 19, 20, 23, 25, 29, 35, 45, 48). Einmal fand sich außer einem perforierten Magenulcus gleichzeitig ein perforiertes Ulcus im Colon transversum (20). In einem Fall konnte als Blutungsquelle ein Mallory-Weiss-Syndrom festgestellt werden (12). In einem anderen Fall führte eine schwere Oesophagitis zu einer Striktur, die später eine Bougierung erforderte (38). DUMA berichtet über ein vorübergehendes Auftreten von röntgenologisch und endoskopisch nachgewiesenen Oesophagusvarizen, die bei seiner Patientin Ursache für eine schwere Hämatemesis waren (13).

Bei zehn obduzierten Fällen werden Aszites zwischen 100 ml und vier Litern, bei fünf Fällen ein Pleuraerguß und zweimal ein Perikarderguß beschrieben (10, 19, 20, 23, 25, 29, 35, 37, 48, 50).

Verlauf des histologischen Bildes bei überlebenden Fällen:

Die Leberverfettung beginnt im Azinuszentrum, um nach peripher fortzuschreiten (18, 50). Während der Regeneration verläuft der Rückgang der Zellverfettung von der Läppchenperipherie zum Zentrum, wie WHITACRE in seinen Verlaufsbiopsien nachwies (50).

Die Dauer der Leberverfettung vom ersten Krankenhaustag bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine krankhafte Verfettung nicht mehr vorliegt, beträgt bei DUMA (13) 29 Tage und bei LAROCHE (32) 36 Tage. Andere Autoren teilen lediglich eine deutliche Besserung des histologischen Bildes in der dritten Krankheitswoche (3) oder eine deutliche Abnahme der Fettinfiltration am 8., 21. und 29. Tag (16, 50) mit. Andererseits findet VAN ENTER am 74. Tag post partum das gleiche histologische Bild einer feintropfigen Leberzellverfettung wie am 32. Tag (15). LAMONTAGNE trifft in der ersten Biopsie am 13. Tag lediglich in

einzelnen Zellen zahlreiche feine, schwach osmiophile Vakuolen, jedoch keine typische zentroazinäre Verfettung an und beobachtet im weiteren Verlauf am 22. und 36. Tag und vereinzelt noch am 150. Tag gelegentlich große sudanophile Vakuolen, die manchmal den Zellkern an die Peripherie drängen (30).

In gleichem Maße wie die Verfettung abnimmt, beobachtet DUMA eine Verkleinerung der anfangs stark vergrößerten Leberzellen mit wieder nachweisbarem Glykogengehalt am 29. Tag (13).

LAROCHE hebt in der zweiten Biopsie, zwei Monate nach Auftreten des Ikterus, eine noch anhaltende Unordnung im Läppchenaufbau mit voluminösen, klaren, oft binukleären Leberzellen und vergrößerten, hyperchromatischen Kernen hervor. Erst zehn Monate später findet er eine subnormale Läppchenstruktur (32). Auch bei LAMONTAGNE steht in der zweiten Biopsie am 22. Tag noch eine Änderung der Läppchenstruktur zugunsten einer „azinösen“ Umwandlung im Vordergrund. Eine Normalisierung des Aufbaus beobachtet er erst am 150. Tag (30).

Leberzellnekrosen wurden in überlebenden Fällen nicht beobachtet. In dem von LAMONTAGNE beschriebenen Fall stellten sich in zwei Biopsien zwischen dem 13. und 22. Tag in zahlreichen Leberzellen elektronenoptisch mehr oder weniger klare Zytoplasmaregionen mit granuliertem Material, dichten Einlagerungen und myelinähnlichen Figuren dar. LAMONTAGNE betrachtet diese Veränderungen als Ausdruck eines herdförmigen Zytoplasmatodes, der serologisch mit dem mäßigen Transaminasenanstieg zusammenhängen könne (30).

Eine Rückbildung der intrahepatischen Cholestasezeichen teilt FARBER (16) in zwei Fällen am 21. und 29. Tag und LAROCHE (32) am 66. Tag mit. Während intrazelluläre Gallenfarbstoffablagerungen bei dem Fall von DUMA (13) bei der zweiten Biopsie am 13. Tag am deutlichsten vorhanden sind, sind sie bei der dritten Biopsie 16 Tage später nicht mehr anzutreffen. WHITACRE (50) beschreibt bereits am achten Krankenhaustag bei der zweiten Leberbiopsie keine Cholestasezeichen mehr. Dagegen findet LAMONTAGNE (30) noch 150 Tage nach Krankheitsbeginn vereinzelt gallenpigmentbeladene Leberzellen und Gallethromben in den Gallekanälchen.

Die entzündliche Zellinfiltration der Periportalfelder geht bei DUMAS Fall vom 8. bis 29. Tag vollständig zurück. Am 37. Tag sind ganz ver-

einzelnt Lymphozyten und neutrophile Zellen im Leberläppchen anzutreffen (13). Kupffersche Zellen und Gallengangsregenerate trifft DUMA am deutlichsten in der zweiten Biopsie am 13. Tag an. In FARBERS Bericht ist die am vierten Tag vorhandene Proliferation der Kupfferschen Sternzellen sowie eine leichte Infiltration der Periportalfelder am 29. Tag verschwunden (16). Bei WHITACRE ist die entzündliche Infiltration am achten Tag etwas deutlicher als am ersten Tag (50).

Regenerationszeichen in Form von zahlreichen Leberzellmitosen beobachtet WHITACRE vor allem im Gebiet der nicht verfetteten Leberepithelien im zweiten Leberpunktat am 8. Tag, LAROCHE (32) in Form von gehäuften binukleären Leberzellen am 36. Tag.

In einer etwa ein Jahr nach Krankheitsausbruch durchgeführten Leberbiopsie findet LAROCHE eine subnormale Läppchenstruktur bis auf eine leichte Verbreiterung und Sklerosierung der Periportalfelder (32).

Übergänge in eine chronische Leberentzündung sind bisher ebenso wenig beschrieben wie eine Ausheilung der Leberveränderungen mit Vernarbung.

Zusammenfassend beträgt bei der akuten Schwangerschaftsfettleber die Dauer der histologischen Lebergewebsveränderungen bis zur Normalisierung 48 bis etwa 90 Tage (2, 3, 36, 38), in einem Fall 365 Tage (32). Fälle, deren letzte Leberbiopsie keine weitgehende Abheilung zeigte, sind nicht berücksichtigt worden (13, 15, 16, 26, 30, 50).

Pathophysiologie der akuten Schwangerschaftsfettleber:

KÜHN spricht von einer dystrophischen Verfettung mit Kern- und Zelluntergangsprozessen als Ausdruck einer schweren Leberstoffwechselstörung (28). IBER vermutet einen Defekt in der Lipoproteinsynthese und in der Freisetzung von Fettsäuren als Triglyzeride. Er nimmt somit eine Störung der Fettutilisation u. -mobilisation der Leber an (22).

Die in der Literatur angegebenen Bilirubinerhöhungen betreffen sowohl das freie, indirekte als auch das konjugierte Bilirubin, wobei der konjugierte Anteil Zweidrittel und mehr der Gesamtbilirubinhöhe ausmacht. Als Folge der Leberzellschädigung wird von einem hepatozellulären Ikterus (37) oder von einem hepatozellulären Regurgitationsikterus (28) gesprochen. KÜHN (28) versteht unter einem Regurgitationsikterus einen Rückfluß von bereits in die Leberzelle aufgenommenem Bilirubin in das Blut.

Die intrahepatische Cholestase führt zu der in den meisten Fällen leicht bis mittelgradig erhöhten alkalischen Phosphatase. Ebenso wie die Hyperbilirubinämie dürfte diese Cholestaseform auf einer primären Schädigung der gallesezernierenden Organellen der Leberzellen beruhen (28, 47).

Ebenfalls als ein Zeichen der Leberzellschädigung ist der Anstieg der Transaminasen und der Laktatdehydrogenase aufzufassen.

Folgen einer Leberinsuffizienz sind klinisch Störungen des Bewußtseins bis zum Coma hepaticum und laborchemisch Störungen der Blutgerinnung und der Eiweißsynthese. Die damit oft verbundene hämorrhagische Diathese führt zu petechialen bis flächenhaften Blutungen der Haut, Mundschleimhäute und Konjunktiven (2, 6, 20, 28, 29, 35, 38). Die Albuminverminderung dürfte eine ursächliche Rolle bei der Entstehung von Hautödemen (10, 30) und submukösen Ödemen des Intestinums (20, 37, 48) spielen.

WHITACRE (50) nimmt auch einen Zusammenhang zwischen dem Eiweißmangel und der Aszitesbildung an. Als Ursache der portalen Hypertension diskutiert DUMA (13) die auch von anderen Autoren beobachtete starke Schwellung und Vergrößerung der Leberepithelien (28, 37). Diese vergrößerten Leberzellen könnten zu einer intrasinusoidalen Druckerhöhung führen, die sich auf die Pfortader fortsetzt (13).

Wenngleich die Hypalbuminämie in erster Linie durch eine herabgesetzte Synthese bedingt sein dürfte, so ist auch ein Fall mit einem erheblichen intestinalen Eiweißverlust, nachgewiesen durch Chrom 51-markiertes Serumalbumin, bekannt geworden (20).

Die Ursache der in vielen Fällen aufgetretenen Hypoglykämien (3,20, 27, 38, 48, 50) dürfte in einem Zusammenwirken von anhaltendem Erbrechen, herabgesetzter Nahrungsaufnahme und von einer Verminderung der Glykogenreserven zu suchen sein. O'LOUGHLIN geht auch auf die Frage eines verzögerten Insulinabbaues in der Leber ein, findet in seinem Fall mit tagelang anhaltender Hypoglykämieeigung jedoch regelrechte Insulinspiegel (38).

Die Niereninsuffizienz dürfte in der Mehrzahl der Fälle extrarenal bedingt sein, wobei ein Flüssigkeitsdefizit, eine Herabsetzung des Stromzeitvolumens, ein Blutungsschock, in einzelnen Fällen auch eine Verbrauchskoagulopathie als auslösende Faktoren zu nennen sind. Zusätzlich ist eine primär renale Funktionseinschränkung bei den Fällen mit morphologischen Nierenveränderungen im Sinne einer fettigen Degeneration der Tubulusepithelien anzunehmen.

Die oft hervorgehobene Erhöhung der Harnsäure im Serum ist wahrscheinlich vorwiegend eine Folge der Niereninsuffizienz.

Die häufigen Schleimhautläsionen bis zu ausgeprägten Ulcera im Gastrointestinaltrakt sieht HATFIELD (20) als das Resultat einer hochgradigen Vasokonstriktion mit konsekutiver Gewebsischämie an. Als Ursachen erörtert er eine Verbrauchskoagulopathie und die Freisetzung eines unbekannten vasokonstriktorisches Stoffes, wobei er sich auf Untersuchungen von ABOUD (1) mit Noradrenalin und Angiotensin beruft. Eine ähnliche Auffassung zur Erklärung der in seinem Fall beobachteten Magenerosionen vertritt IWATA (23), der einen Kreislaufchock als Ursache annimmt.

Die gelegentlich beschriebene, oft hämorrhagische Pankreatitis betrachtet HATFIELD ebenfalls als Folge einer schweren Ischämie.

Eine in mehreren Fällen aufgetretene Verbrauchskoagulopathie (2, 19, 20, 36, 38) führte zu einer generalisierten Vasokonstriktion mit Kreislaufchock, einer Oligurie bis Anurie, metabolischen Azidose und vereinzelt zu einer hämorrhagischen Diathese. MORRIN (36) konnte als morphologisches Substrat Fibrinthromben im Kapillarlumen und osmophile Ablagerungen an der Basalmembran der Glomerula nachwei-

sen. Als auslösende Faktoren werden Blutungen nach Plazentalösung, Fruchtwasserembolien und intrauteriner Fruchttod genannt, die den Übertritt von Thrombin und Thromboplastin in den mütterlichen Kreislauf begünstigen (6, 36, 47).

Therapie der akuten Schwangerschaftsfettleber:

Da die akute Schwangerschaftsfettleber bisher nur in der Schwangerschaft auftrat, befürworten einige Autoren die möglichst frühzeitige Beendigung der Schwangerschaft durch eine Sectio caesarea (14, 18, 22, 28, 37, 50). Gegen eine frühzeitige Schnittenbindung spricht die Tatsache, daß die Erkrankung ihren Höhepunkt im allgemeinen erst post partum erreicht (KUNELIS, 29).

Eine Schnittenbindung wurde in zwei Fällen von vierzig verstorbenen und in zwei Fällen von sechzehn überlebenden Patientinnen durchgeführt.

Zur Behandlung der Fettleber und des Leberkomas sind glukosehaltige Infusionen, lipotrope Substanzen, Vitamin B-Komplex und schwer resorbierbare Antibiotika angewandt worden (13, 20, 26, 28, 35, 37, 38). Der Einsatz von Kortikosteroiden hat nach den vorliegenden Berichten nicht überzeugt (2, 15, 16, 27, 28, 29, 32, 43). PARBHOO berichtet über den Versuch, durch eine Schweineleberperfusion eine schwere Leberinsuffizienz zu überwinden, teilt darüber jedoch kein genaues Ergebnis mit (39). LAMONTAGNE beobachtete bei seinem Fall eine zunehmende Bewußtseinsaufhellung aus einem Leberkoma nach dreimaliger Plasmapheresebehandlung nach Sabin (30).

Auftretende Hypoglykämien erfordern oft mehrtägige, hochdosierte Glukoseinfusionen (3, 20, 48, 50).

Zur Ausschwemmung von Ödemen und vereinzelt auch von Aszites sind bei Vorliegen einer Hypalbuminämie Infusionen mit Humanalbumin teilweise mit gutem Erfolg verabreicht worden (20, 30, 50).

Erstmals wurde 1963 eine Patientin wegen anhaltender Oligurie dialysiert. Sie verstarb jedoch am Nierenversagen (6). Zwischen 1967 und 1972 erfolgte bei sieben Patientinnen mit akutem Nierenversagen eine Hämodialysebehandlung, wobei drei Patientinnen überlebten (20,36,39).

Eine auftretende Verbrauchskoagulopathie konnte in einem Fall nur mit Heparin, in einem zweiten Fall neben Heparin mit einer gleichzeitigen Hämodialyse erfolgreich behandelt werden (2, 36). Ein dritter Fall starb trotz Hämodialyse und Heparinbehandlung (20).

Neben den genannten Punkten ist stets eine intensive Überwachung und Behandlung von Elektrolytverschiebungen und Flüssigkeitsverlust nach anhaltendem Erbrechen angezeigt.

Überlebensrate:

Es wurden einschließlich unserer Patientin 17 Fälle registriert, die eine akute Schwangerschaftsfettleber überlebten. Bei zwei der 17 Fälle wurde eine Leberbiopsie im akuten Stadium nicht durchgeführt (2, 36).

Abgesehen von zwei Patientinnen ohne genaue Angabe der Schwangerschaftszahl (39) trat die Erkrankung bei 8 Erstgebärenden, 4 Zweitgebärenden und je einer Sechst-, Siebent- und Zehntgebärenden auf. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag zwischen zwanzig und achtundzwanzig Jahren, die jüngste war siebzehn (16), die älteste Patientin neununddreißig Jahre (15) alt.

Die Dauer der Krankenhausbehandlung betrug im Durchschnitt 40 bis 54 Tage, die kürzeste 15 (35), die längste 90 Tage (15, 32), in unserem Fall 98 Tage.

Dreimal wurde eine Schnittentbindung durchgeführt (35, 50, eigener Fall). Das Neugeborene überlebte in fünf Fällen.

Anzahl der Patientinnen mit Komplikationen während des Krankheitsverlaufs aus der Gruppe der 17 überlebenden Patientinnen (in

Klammern die Zahl der Patientinnen mit den gleichen Komplikationen aus einer Gruppe von 40 verstorbenen Patientinnen):

Bewußtseinsstörungen von Somnolenz bis Koma traten bei 13 (37), schwere Hypoglykämien bei 5 (6), ein schwerer Kreislaufschock bei 3 (12), eine Nierenfunktionsstörung mit Oligurie bis Anurie bei 7 (10) und Zeichen für eine Verbrauchskoagulopathie bei 3 (4) Patientinnen auf.

Diese Aufzählung kann die Frage, ob die Krankheit bei den überlebenden Patientinnen eventuell leichter als bei den Verstorbenen verläuft, nicht beantworten. Eine statistisch verwertbare Aussage über Unterschiede im Krankheitsverlauf von überlebenden und verstorbenen Patientinnen ist aufgrund der zu geringen Zahl von Erkrankungsfällen nicht möglich.

Das pathohistologische Bild der Leber läßt im allgemeinen keine Rückschlüsse auf den Schweregrad der Erkrankung zu. Jedoch findet sich bei MOORE (35) die Anmerkung, daß bei zwei verstorbenen Patientinnen mikroskopisch sehr viel schwerere pathologische Leberveränderungen auffielen als bei zwei Überlebenden.

Zur Ätiologie:

Die Ursache der akuten Schwangerschaftsfettleber ist letztlich unbekannt (SHEEHAN, 45). Anhaltspunkte für einen bakteriellen oder viralen Infekt ließen sich bisher nicht finden (6, 13, 25, 35, 50).

Überwiegend werden alimentäre, hormonelle und toxische Faktoren als auslösende Ursachen erörtert (13, 16, 22, 25, 29, 35, 37, 42).

OBER stellt der Schwangerschaftsfettleber die zur Lebensverfettung mit nekrotisierender Pankreatitis führende Äthioninintoxikation und die Leberverfettung bei Kwashiorkor gegenüber, um auch bei der Schwangerschaftsfettleber eine eiweiß- und vitaminarme Mangelernährung zu diskutieren (37). Er weist auf Rattenversuche von GLYNN und

HIMSWORTH (17) hin, die eine Fettinfiltration der Rattenleber sowohl nach einer exzessiv fettreichen Ernährung als auch durch eine an lipotropen Faktoren mangelnde Diät hervorrufen konnte. GLYNN kommt zu dem Schluß, daß die Priorität in der Ernährung des Foeten in der Schwangerschaft zu latenter Mangelernährung der Schwangeren, bezogen auf eine diätbemessene Thioaminsäuremenge, führen kann.

MOORE ergänzt die Ernährungstheorie mit Hinweisen über Vitamin B-Mangelercheinungen, wonach ein Riboflavinmangel experimentell eine deutliche Leberverfettung hervorrufen kann. Jedoch sei in der menschlichen Pathologie bisher keine Leberverfettung aufgrund eines Vitamin B-Mangels bekannt geworden (35).

DUMA bringt elektronenoptisch erkennbare vakuolige Veränderungen des glatten endplasmatischen Retikulums in Verbindung mit der beobachteten Glykogenentspeicherung (13). Er vermutet ebenfalls ernährungsbedingte und toxische Ursachen für das Auftreten einer akuten Schwangerschaftsfettleber.

Jedoch lassen sich in der Literatur bei keiner Patientin ausreichende Hinweise für eine Mangelernährung, weder in der Anamnese noch im klinischen Befund, finden.

ROTTIERS (42) erweitert die Theorien auf Einflüsse durch einen erhöhten Sympathikotonus und durch das Hypophysen-Nebennierenrindensystems, da beide Systeme über die Stresssituation Schwangerschaft stimuliert werden können. Tierexperimente konnten zeigen, das Nordrenalingaben eine gesteigerte Mobilisation von freien Fettsäuren hervorrufen und daß sowohl ACTH-Gaben als auch Cortison selbst die Triglyceridsynthese in der Leber steigern (42).

Im Zusammenhang mit der akuten Schwangerschaftsfettleber wird auch die Rolle der Sexualhormone diskutiert (22, 24, 37, 42). Die normale Schwangerschaft stellt für die Leber eine metabolische Mehrbelastung dar, so daß OBER (37) von einer „eingeschränkten Leberreserve“ spricht. Nach IBER (22) hemmen Pregnandiol und Progesteron die Glucuronyltransferase und damit die Konjugation von Bilirubin. Zusätzlich ist im letzten Schwangerschaftsdrittel die Fähigkeit der Leber zur Exkretion von konjugiertem Bilirubin erschwert. Beide Veränderungen führen in der normalen Schwangerschaft jedoch nicht zum

Auftreten eines Ikterus (22). JONES und COHEN registrierten nach Verabreichung hoher Östradioldosen an Mäuse einen deutlichen Abfall der Atmungsfermente in der Leber (24).

FARBER weist auf mögliche Zusammenhänge zwischen Spätgestosen und der Entwicklung einer akuten Schwangerschaftsfettleber hin (16). Nach einer eigenen Literaturzusammenstellung finden sich von 57 Fällen bei 14 sichere und bei 2 Fällen fragliche Zeichen für ein eklamptisches Syndrom, was einer Häufigkeit von 24,5 % entspricht. Gemessen an dem durchschnittlichen Auftreten von Spätgestosen in 5 bis 8 % aller Schwangerschaften (47) dürfte somit ein eklamptisches Syndrom vor Ausbruch einer akuten Schwangerschaftsfettleber etwas häufiger anzutreffen sein.

Nach FARBER bedarf es neben dem Zusammenwirken endogener und exogener Faktoren wahrscheinlich noch der Anwesenheit eines konstitutionellen Enzymdefektes der Leber, der nur bei gestörtem Schwangerschaftsverlauf im letzten Drittel in Erscheinung tritt, um auch die Seltenheit der Erkrankung zu erklären (16).

Gegen einen schweren kongenitalen Enzymdefekt spricht einmal die Tatsache, daß die akute Schwangerschaftsfettleber bei 15 von 40 Fällen erstmals bei Zweit- und Mehrpara auftritt und zweitens die Beobachtung von BREEN (4) über einen normalen Schwangerschaftsverlauf mit lebenden Neugeborenen bei drei Patientinnen, die während einer vorhergegangenen Schwangerschaft eine akute Schwangerschaftsfettleber überlebt hatten.

III. EIGENE BEOBACHTUNG

Es handelt sich um eine 21 jährige Erstgebärende, eine Türkin, deren Schwangerschaft im wesentlichen unauffällig verlaufen war. Anhaltspunkte für eine Gestose lagen anamnestisch nicht vor. Etwa eine Woche vor dem errechneten Geburtstermin, dem 31. Dezember 1973, entwickelte sich eine rasch zunehmende Gelbsucht, verbunden mit Oberbauchschmerzen, Übelkeit und allgemeiner Abgeschlagenheit. Unter der Verdachtsdiagnose Hepatitis erfolgte am 29. Dezember die Krankenhauseinweisung.

Die in den letzten Wochen verordneten Medikamente waren Calcium-, Eisen- und Vitaminpräparate, ein Sympathikomimetikum, Ampicillin und ein Beruhigungsmittel, das aus Trifluoperazindihydrochlorid und Isopropamid bestand. Tetracyclinhaltige Präparate hatte die Patientin nicht erhalten.

In der dem Einweisungstag folgenden Nacht setzten spontan Wehen ein. Zweieinhalb Stunden später erfolgte der Blasensprung. Wegen zunehmend schlechter kindlicher Herztöne entschloß man sich drei Stunden nach Wehenbeginn zur Sectio caesarea. Dabei wurde ein blau-asphyktischer Knabe mit einem Geburtsgewicht von 3000 g entwickelt. Die sofort durchgeführte Reanimation hatte jedoch keinen Erfolg. Das Neugeborene starb kurze Zeit nach der operativen Entbindung.

Die vier Tage später durchgeführte Obduktion des Neugeborenen ergab folgenden pathologisch-anatomischen Befund:

Reifes männliches Neugeborenes von 52 cm Länge und 2930 g Gewicht. Anatomische Zeichen einer massiven Fruchtwasseraspiration. Multiple punktförmige subpleurale und subepikardiale Blutungen. Punktförmige Blutungen unter der Thymuskapsel. Mäßige allseitige Herzdilatation. Mäßiges Lungenödem. Geringes Hirnödem. Akute Blutstauung im großen und kleinen Kreislauf. Zahlreiche bis pfenniggroße Galeablutungen. Strichförmige Blutungen in der Falx cerebri und im Tentorium cerebelli. 360 g schwere Plazenta mit wenigen bis bohngroßen weißen Infarkten.

Krankheitsverlauf:

Eine 24 Stunden nach der Entbindung einsetzende Tachykardie bis 170 Schl. pro Min. bei Blutdruckwerten um 140/85 mm Hg und eine auffallende Apathie der ikterischen Patientin veranlaßten ihre Verlegung auf die Intensivstation mit dem Verdacht auf ein beginnendes Leberkoma.

Befund: 21 jährige Patientin in schlechtem Allgemein- und Kräftezustand bei gutem Ernährungszustand. Sensorium leicht getrübt. Kein Tremor. Pupillenreaktionen und Reflexstatus unauffällig. Deutlicher Ikterus der gesamten Körperhaut. Keine Kratzeffekte an der Haut. Ausreichende Haut- und Schleimhautdurchblutung. Keine Dyspnoe. Leichte Oedembildung an den Händen und Füßen. Thoraxorgane auskultatorisch und perkutorisch unauffällig. Puls 140 Schl. pro Min., Blutdruck 140/100 mm Hg. Leib weich. Etwas verminderte Darmgeräusche. Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Uterus fest kontrahiert.

Die erste Komplikation trat 36 Stunden nach der Entbindung auf. Neben einer zunehmenden Einengung der Blutdruckamplitude auf 120/100 mm Hg bei anhaltender Tachykardie, einer Oligurie und einer schweren metabolischen Azidose gab ein Thrombozytenabfall auf $40\,000\text{ mm}^3$ den entscheidenden Ausschlag zur Annahme einer drohenden bzw. bereits eingetretenen Verbrauchskoagulopathie. Die sofort eingeleitete Heparinbehandlung führte innerhalb von 24 Stunden zu einer deutlichen Besserung der Kreislaufverhältnisse, der Urinausscheidung und zu einem Anstieg der Thrombozyten auf $130\,000\text{ mm}^3$.

Zwei Tage später mußte als Ursache eines beginnenden Kreislaufschocks mit Oligurie und eines Haemoglobinabfalls auf $5,2\text{ g \%}$ eine Blutung im Abdomen angenommen werden, da mittlerweile flächenhafte Hämatome im Wundbereich des Mittel-Unterbauchs und eine Zunahme des Leibesumfangs aufgetreten waren. Perkutane Probepunktionen in den seitlichen Bauchpartien ergaben jedesmal flüssiges Blut. Nach entsprechender Vorbehandlung wurde die Patientin fünf Tage nach der Entbindung relaparotomiert, eine lokale Blutungsquelle jedoch nicht gefunden. Dagegen fanden sich großflächige Hämatome zwischen den einzelnen Bauchwandschichten und etwa 1000 ml Blut in der freien Bauchhöhle, das sich offenbar aus Sickerblutungen angesammelt hatte. Neben einer hepatogenen Gerinnungsstörung mußte

die vorangegangene Heparinbehandlung zu einer Blutungsneigung geführt haben. Während der Relaparatomie wurde die erste Lebergewebsentnahme vorgenommen.

In den folgenden Tagen verschlechterte sich der Zustand der Patientin erneut. Die Bewußtseinstörung nahm zu, der Ikterus vertiefte sich; es trat jetzt häufiger Erbrechen mit zeitweise kaffeesatzartigem Mageninhalt auf. Eine plötzlich einsetzende Anurie trotz stabiler Kreislaufverhältnisse und ein erneuter Thrombozytenabfall auf $17\,000\text{ mm}^3$ kündigte zwei Tage nach der Relaparatomie ein Rezidiv der Verbrauchskoagulopathie an. Die daraufhin über sechs Tage durchgeführte Heparintherapie führte zu einer anhaltenden Besserung der Nierenfunktion und der Thrombozytenzahl, jedoch begleitet von mäßigen Blutungen aus der Drainage des Unterbauchs in die Bauchdecken.

Gleichzeitig vertiefte sich zwei Tage nach der Relaparatomie und sieben Tage nach der Entbindung die Somnolenz zu einem schweren Coma hepaticum, das fünf Tage das Krankheitsgeschehen beherrschte. Der Ikterus nahm in diesen Tagen weiterhin bis zu Gesamtbilirubinwerten von $43\text{ mg \%}$ zu. Die Nierenfunktion war trotz guter Urinausscheidung aufgrund erhöhter Serumkreatininwerte eingeschränkt. Das Abdomen war gebläht, die Darmperistaltik herabgesetzt. Es bestand Fieber zwischen 38°C und 39°C .

Fünf Tage nach Beginn des Leberkomas hatte sich das Bewußtsein der Patientin wieder vollständig aufgeheit. Wenige Tage später konnte auf eine orale Ernährung übergegangen werden. Es setzt nun eine langsame, aber kontinuierliche Besserung im Krankheitsverlauf ein. Nach weiterem Anstieg des Gesamtbilirubins bis auf eine maximale Höhe von $57\text{ mg \%}$ klang die Gelbsucht innerhalb der folgenden acht Wochen vollständig ab.

In der achten Behandlungswoche wurde eine Laparaskopie mit Leberpunktion durchgeführt. Makroskopisch wies besonders der rechte Leberlappen einzelne strangartige Verwachsungen mit dem Diaphragma auf. Die Leber erschien nicht vergrößert, der Unterrand abgerundet, die Oberfläche glatt. Der Lichtreflex war nicht sicher gesplittet, aber auch nicht regelmäßig geschlossen. Die Farbe der Leber war grau bis hellbraun, angedeutet muskatnußähnlich. Die Nahaussicht zeigte eine allgemeine läppchengerechte schmutzig-gelbliche Färbung. In einzelnen Arealen war die Läppchenzeichnung wegen intensiver Gelbfärbung aufgehoben.

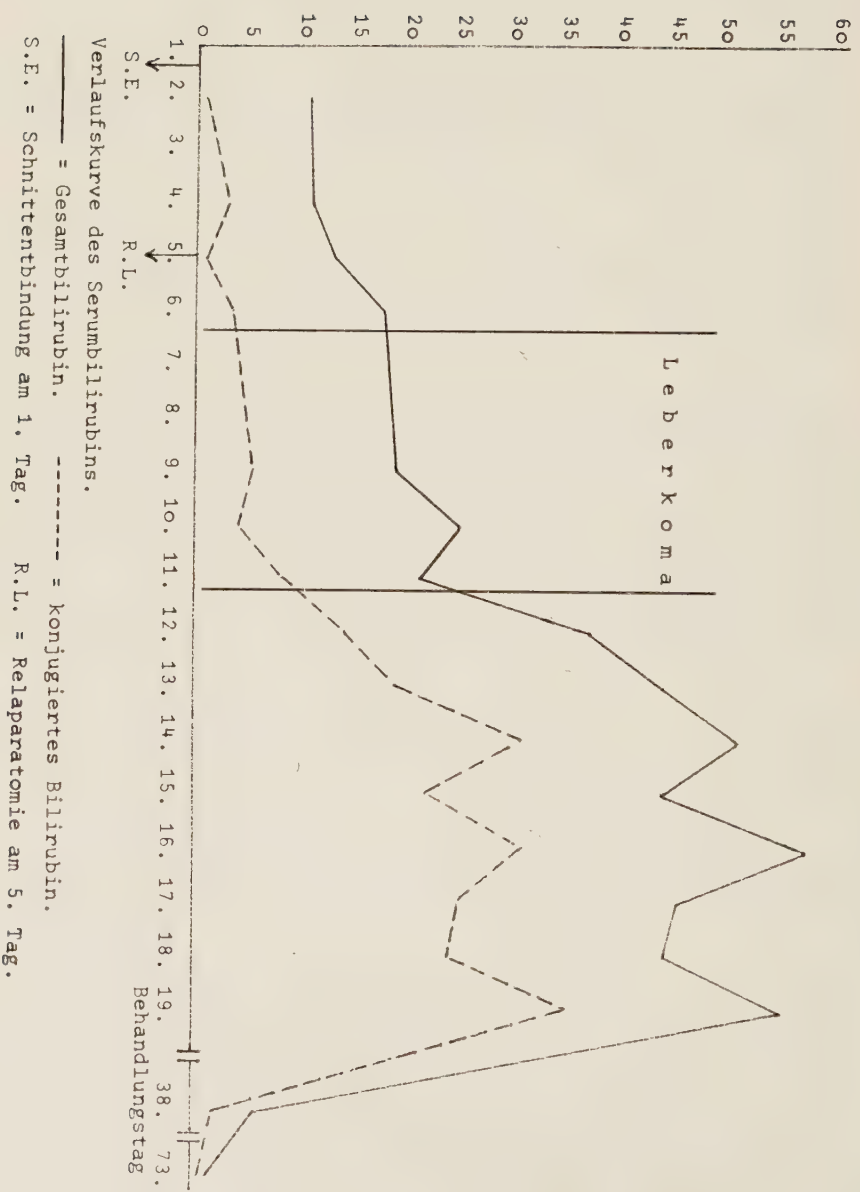


Tabelle II

	normal bis:									
Bili. ges. mg %	10,6	13	25	43,8	57,2	55	2,5	1,7	0,8	1,0
Bili. dir. mg %	0,8	1,0	4,3		30,2	35		0,5		0,3
SGOT mU/ml	42	25	27,7	85	45	52	38,7	38	138	14
SGPT mU/ml	37	12	12,5	25	32	35	31,1	35	179	14
LDH mg %	86	449	477	1908	760	437	164	147	225	180
Alk. Phos. mg %	88			36,2			64,6		111	48
Cholest. mg %	170	190	175	295	235	275		213		240
Harnst. mU/ml	31	96	146	86	54			23		45
Kreat. mU/ml	2,4	2,9	1,8	1,2	0,7			0,6		1,2

2. 5. 10. 13. 16. 19. 52. 61. 93.

Behandlungstag

Bili. ges. = Gesamtbilirubin i. S.

Bili. dir. = konjugiertes Bilirubin

Alk. Phos. = Alkalische Phosphatase

Cholest. = Cholesterin

Harnst. = Harnstoff i. S.

Kreat. = Kreatinin i. S.

Das Australia SH-Antigen war während der gesamten Behandlungszeit negativ. Direkter Antiglobulintest negativ. Irreguläre Isoantikörper waren nicht nachweisbar. KBR auf Leptospiiren negativ.

Mikroskopische Untersuchung der Leber:

Zwischen dem 5. und 144. Tag nach der Krankenhausaufnahme wurden insgesamt vier Leberbiopsien durchgeführt.

Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, Sudan III, Turnbullblau-Eisenreaktion und Masson-Trichrom.

Während der Relaparatomie fünf Tage nach der Schnittentbindung wurde aus der Leber eine Keilexcision entnommen. Die histologische Untersuchung ergab folgenden Befund (Journal-Nr. 73/74):

„In der bis 1 cm breiten Keilexcision aus der Leber zeigen die Leberparenchymzellen mit Ausnahme der Azinusperipherie eine feintropfige Verfettung. Die Leberzellen wirken vergrößert und weisen häufig etwas geblähte Kerne auf. Die Läppchenarchitektur ist erhalten. Parenchymnekrosen fehlen. In den Azinuszentren findet sich darüber hinaus in größerer Menge Gallenfarbstoff, teils intrazellulär in den Leberepithelien, teils extrazellulär in Form von Gallethromben. Auch Leberzellmitosen sind vorhanden. Nicht ganz selten ist eine alveoläre Umwandlung der Leberzellplatten in der Läppchenperipherie zu erkennen. Die Sternzellen sind diffus etwas aktiviert und vermehrt. Eisenablagerungen fehlen. Die periportalten Felder sind meist ödematös aufgelockert und nur an einzelnen Stellen in etwas größerer Dichte entzündlich infiltriert.“ (Abb. 1–5)

Sieben Wochen später erfolgte die zweite Leberbiopsie während einer Laparoskopie am 53. Krankenhaustag. Das Serum-Bilirubin war auf 2,5 mg % erheblich zurückgegangen. Die Transaminasen und die alkalische Phosphatase waren noch geringgradig erhöht. Der histologische Befund (Journal-Nr. 2817/74) lautet:

„Die Mehrzahl der periportalten Felder in dem 16 mm langen Lebergewebszylinder ist gegenüber der Voruntersuchung deutlich verbreit-

tert, faservermehrte, auch unscharf gegenüber dem Parenchym begrenzt. Die ortständigen Bindegewebszellen sind vermehrt, auch finden sich Gallengangsneubildungen und gelegentlich frische Regenerate. Es besteht jedoch nur eine ganz schütterte entzündliche Infiltration mit Lymphozyten, Histiozyten und einzelnen Granulozyten. In größerer Zahl finden sich in den Periportalfeldern Gallengänge, deren Lumen prall mit Gallethromben angefüllt ist. Die Leberparenchymzellen variieren nur wenig in Zell- und Kerngröße und wirken glykogenhaltig. Eine krankhafte Verfettung liegt nicht mehr vor. Häufig finden sich jedoch Zeichen der Cholestase mit vorwiegend intrazellulärer Gallenfarbstoffspeicherung. Zur Ausbildung zentroazinärer Narbenfelder ist es nicht gekommen. Die Sternzellen sind deutlich vermehrt, zum Teil weisen sie einen vergrößerten, pigmenthaltigen Plasmaleib auf. In diesen Zellen ist die Eisenreaktion meist angedeutet positiv.“ (Abb. 6 und 7)

Weitere sechs Wochen später wurde kurz vor der Krankenhausentlassung die dritte Leberbiopsie durch eine Blindpunktion am 95. Krankenhaustag vorgenommen. Während sich das Serumbilirubin mittlerweile normalisiert hatte, waren die Transaminasen und auch die alkalische Phosphatase zu diesem Zeitpunkt höher als zuvor angestiegen. Auffallend war jetzt eine Eosinophilie von 32 %. Der histologische Befund (Journal-Nr. 4419/74) lautet:

„Die periportalten Felder sind gegenüber der Voruntersuchung geringgradig verbreitert. Häufig sind sie deutlich elongiert und insgesamt noch unscharf gegenüber dem Parenchym begrenzt. Der Fasergehalt hat nicht weiter zugenommen. Nur vereinzelt finden sich Lymphozyten. Frische Regenerate sind gelegentlich noch aufzufinden. Die Leberparenchymzellen sind gleichförmig. In den Aninuszentren enthalten sie in geringer Menge feinstropfiges Fett. Die Eisenreaktion ist negativ. Gallenfarbstoffablagerungen sind nicht mehr vorhanden. Die Sternzellen sind vor allem in den Azinuszentren noch diffus etwas vermehrt.“ (Abb. 8)

Anlässlich einer kurzen stationären Kontrolluntersuchung sieben Wochen später wurde die vierte und letzte Leberbiopsie durchgeführt. Alle biochemischen Leberwerte waren jetzt normal. Histologischer Befund (Journal-Nr. 63336/74):

„Die periportalten Felder haben sich weiterhin verkleinert. Vor allem sind sie noch elongiert. Auch enthalten sie verschiedentlich frische Regenerate. Eine wesentliche Verschielung liegt nicht vor. Hin und wie-

der lassen die Periportalfelder Lymphozyten erkennen. Die Leberparenchymzellen wirken wieder glykogenreich. Sie sind gleichförmig und zeigen in der Sudanfärbung nur selten feinste Fetttropfen. Pathologische Pigmentablagerungen liegen nicht vor. An Farbstoffen findet sich in den Leberepithelien des Azinuszentrums lediglich etwas sudanophiles Pigment. Die Sternzellen sind in Form sogenannter Restknötchen verschiedentlich vermehrt.“ (Abb. 9)

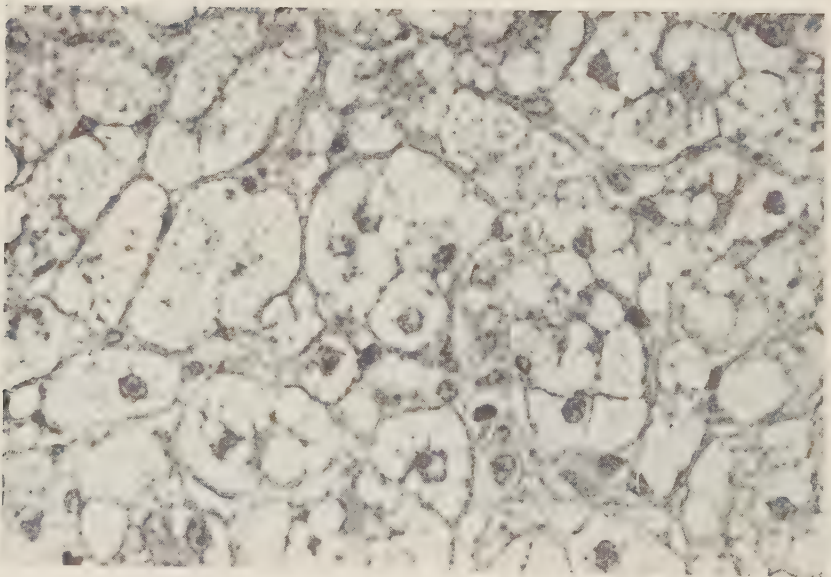


Abb. I Vorwiegend feintropfige Verfettung der Leberparenchymzellen. Masson-Trichrom. Vergr. 500 fach

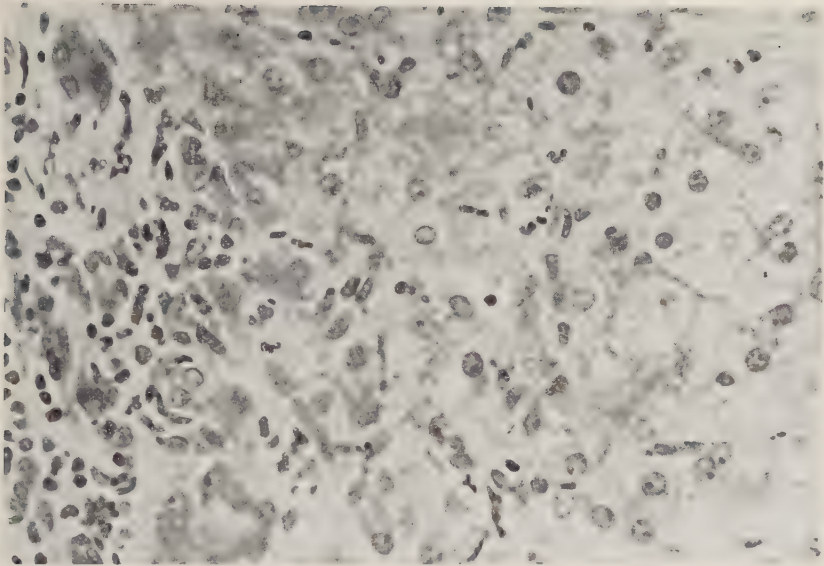


Abb. 2 Nur geringgradige Verfettung der Leberepithelien in der Azinusperipherie (Mitte des Bildes, links periportales Feld).
Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 310 fach

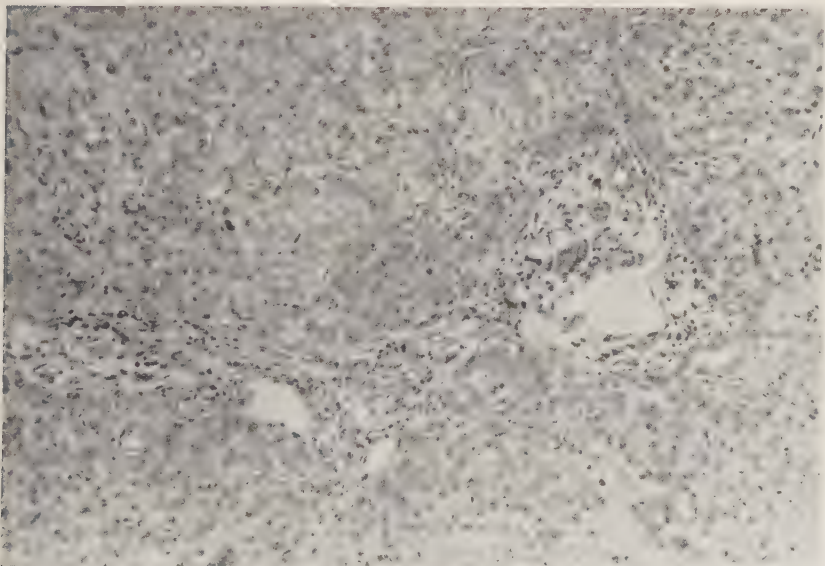


Abb. 3 Mäßige entzündliche Infiltration des im wesentlichen noch scharf begrenzten periportalen Feldes.
Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 125 fach

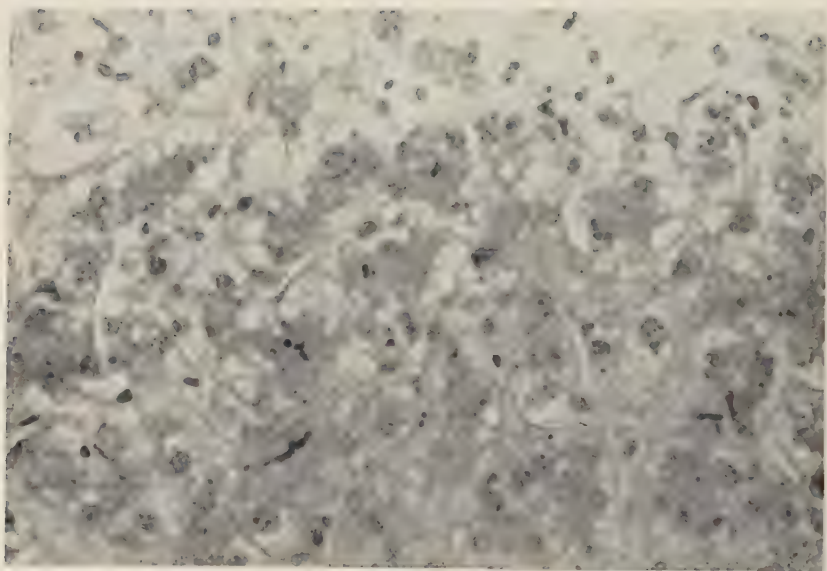


Abb. 4 An mehreren Stellen Gallethromben in den Gallenkapillaren.
Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 310 fach

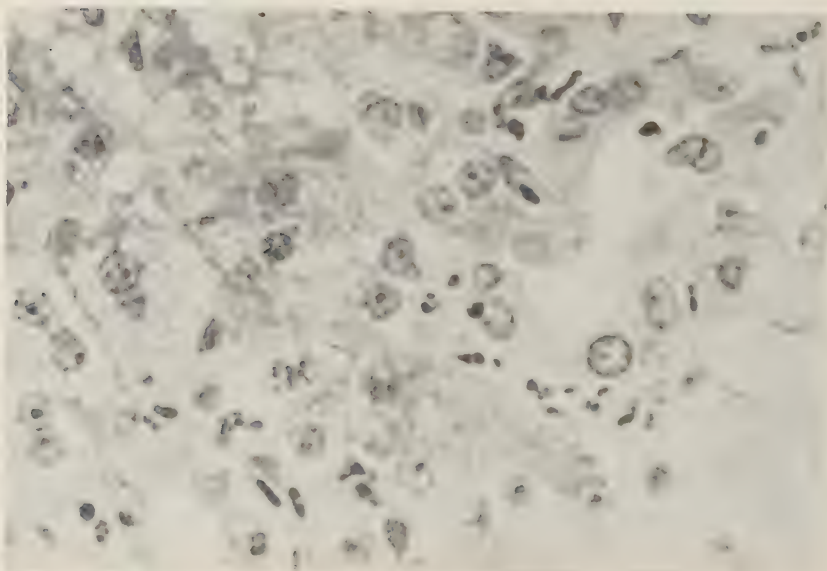


Abb. 5 Alveoläre Umwandlung der Leberzellbalken.
Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 350 fach

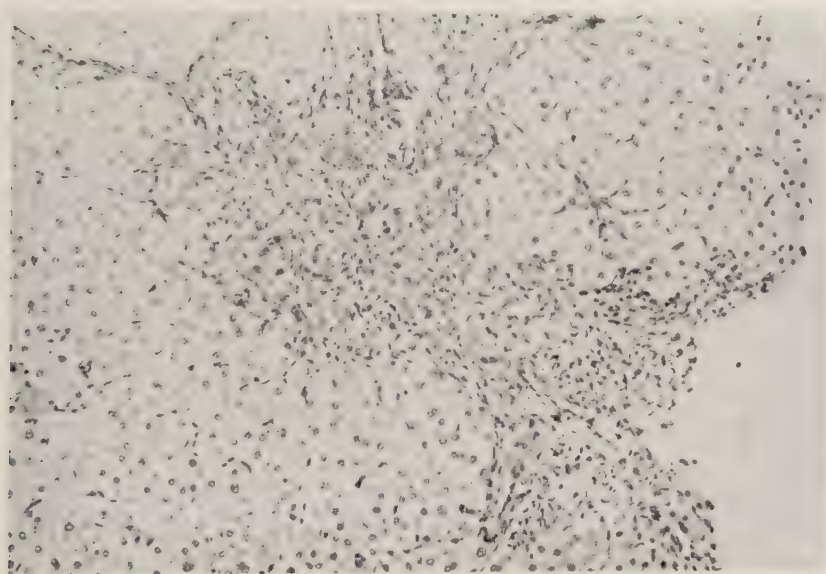
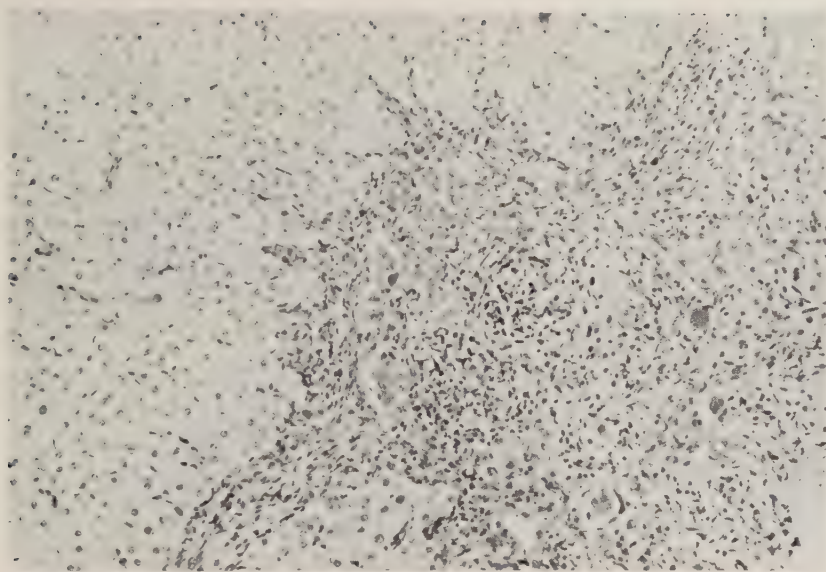


Abb. 6 und 7 Verbreiterung und deutlich unscharfe Begrenzung des periportalen Feldes. Plumpe Gallethromben in den Gallengängen. Noch deutliche entzündliche Infiltration des Bindegewebes. Leberparenchym ohne auffällige Veränderungen. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 125 fach

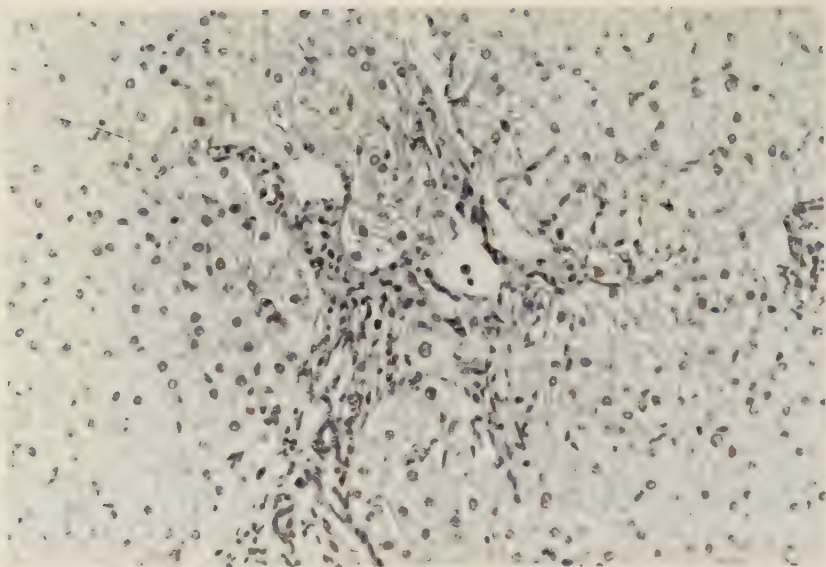


Abb. 8 Noch etwas zipfelig verbreitertes periportales Feld.
Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 140 fach

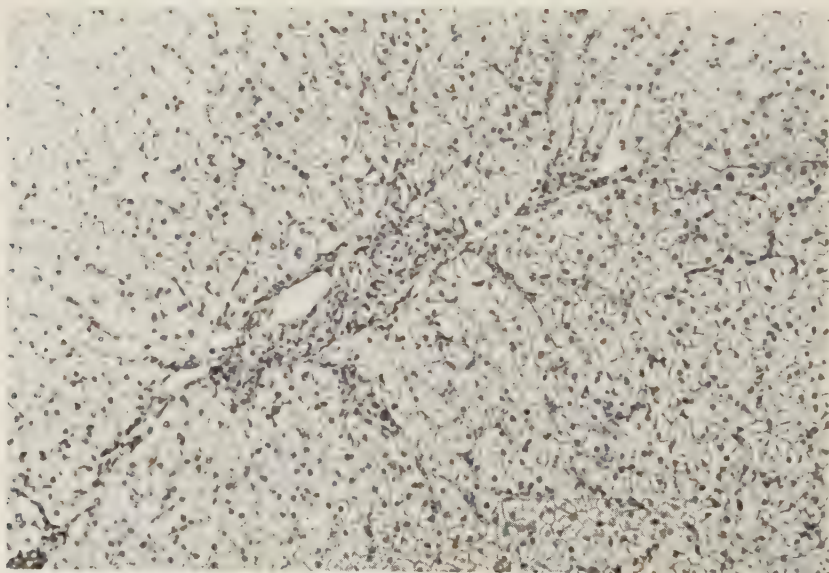


Abb. 9 Weitgehende Normalisierung von Parenchym und periportalem
Bindegewebe. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 125 fach

Therapie:

Die erheblichen Blutungen in den Bauchdecken und in die Peritonealhöhle, die am fünften Tag zur Relaparatomie führten, und der Blutverlust über die anschließende Unterbauchdrainage erforderten zur Substitution 25 Bluttransfusionen mit insgesamt 9850 ml Blut zwischen dem dritten und dreizehnten Tag.

In den ersten zwei Wochen nach der Entbindung erfolgte ausschließlich eine parenterale Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr. Die tägliche Infusionsmenge lag zwischen drei und vier Litern unter entsprechender Kontrolle der Urinausscheidung einschließlich der Sekrete aus dem Magen-Darmtrakt und der Unterbauchdrainage.

Die 36 Stunden nach der Entbindung auftretende Verbrauchskoagulopathie zeigte klinisch eine zeitweise deutlich herabgesetzte Urinausscheidung bis auf 22 ml pro Stunde, eine Kreislaufzentralisation mit metabolischer Azidose und einen Thrombozytenabfall auf 40 000 mm^3 . Die daraufhin eingeleitete Behandlung mit 40 000 E Heparin über die ersten 24 Stunden und 20 000 E Heparin pro 24 Stunden in den beiden folgenden Tagen führte innerhalb von 24 Stunden zu einer Beseitigung der Kreislaufzentralisation, zu einem Anstieg der Urinausscheidung auf über 50 ml pro Stunde und zu einem Thrombozytenanstieg auf 130 000 mm^3 .

Die Heparinbehandlung mußte am 5. Behandlungstag wegen der beschriebenen Blutungen in die Bauchdecken und in die Bauchhöhle unterbrochen werden. Am gleichen Tag erfolgte die Relaparatomie zur Revision der Bauchhöhle. Die starken Blutungen waren neben einer möglichen hepatogenen Gerinnungsstörung wahrscheinlich auch durch eine heparininduzierte Blutungsneigung ausgelöst worden, da am 5. Tag die Plasma-Thrombin-Zeit zur Überwachung der Heparinbehandlung mit 190 Sekunden weit über den therapeutischen Bereich hinaus verlängert war.

28 Stunden nach der Operation trat eine drei Stunden anhaltende Anurie trotz stabiler Kreislaufverhältnisse mit einem erneuten Thrombozytenabfall auf 17 000 mm^3 auf, wobei jetzt wieder der Verdacht auf eine Verbrauchskoagulopathie geäußert wurde. Dieser Thrombozytenabfall dürfte teilweise auch Folge des vorangegangenen Blutverlustes gewesen sein. Die Heparinbehandlung wurde 32 Stunden nach der Re-

laparatomie mit einer niedrigeren Dosis von 10 000 bis 15 000 E Heparin pro 24 Stunden wieder aufgenommen und über sechs Tage fortgeführt. Gleichzeitig wurden Frischbluttransfusionen, Humanfibrinogen und Prothrombinkonzentrate verabreicht. Die Thrombozyten stiegen innerhalb der sechs Tage auf $93\,000\text{ mm}^3$ an, die Urinausscheidung nahm innerhalb von 12 Stunden nach Wiederaufnahme der Heparintherapie auf 90 ml pro Stunde zu.

Während der fünf Tage, an denen das Leberkoma zwischen dem 6. und 11. Tag im Vordergrund stand, wurden schwer resorbierbare Antibiotika, darmperistaltikanregende Medikamente, unterstützt durch hohe Einläufe, und weiterhin Gerinnungsfaktoren verabreicht.

IV. DISKUSSION

Zur Klinik:

Die Symptome in unserem Fall, Müdigkeit bis Somnolenz, epigastrische Schmerzen, Übelkeit, kaffeesatzartiges Erbrechen, rasche Progredienz der Gelbsucht und der weitere Verlauf mit Ausbildung einer Gerinnungsstörung, einer Oligurie mit metabolischer Azidose und eines schweren Leberkomas stimmen mit den Literaturangaben überein (14, 18, 22, 35, 37, 45).

Gegen die Annahme einer Schwangerschaftscholestase sprechen das schwere Krankheitsbild und das Fehlen eines Pruritus.

Die genannten Symptome lassen eine Virushepatitis nicht ausschließen. Die nur geringgradige Transaminasenerhöhung spricht jedoch gegen eine Hepatitis.

Der Verdacht auf einen Ikterus im Rahmen einer Schwangerschaftstoxikose ist durch das Fehlen von Zeichen einer Gestose nicht gegeben.

Die 36 Stunden nach der Schnittentbindung auftretende Verbrauchs-koagulopathie, die etwa 36 Stunden nach der Relaparatomie am fünften Behandlungstag erneut im Vordergrund stand, war gekennzeichnet durch eine Oligurie, Kreislaufzentralisation, metabolische Azidose und durch eine Thrombozytopenie.

Bei zwei in der Literatur beschriebenen Fällen mit einer Verbrauchs-koagulopathie erfolgte wegen eines Nierenversagens eine Hämodialysebehandlung (20, 36). MORRIN (36) schreibt dabei vor allem der während der Dialyse angewandten Heparinisierung den guten therapeutischen Effekt zur Beseitigung der Verbrauchs-koagulopathie zu. Eine andere Patientin mit einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung überlebte nach alleiniger Heparinbehandlung (2).

Die am fünften Tag in unserem Fall zum Blutungsschock führenden massiven Sickerblutungen in die Bauchhöhlen und in die Peritonealhöhle dürften einerseits Folge einer hepatogenen Gerinnungsstörung, wie sie bereits am zweiten Tag in einem stark erniedrigten Quick-Wert faßbar wurde, und andererseits Folge der vorangegangenen Heparinbehandlung sein. Die zur Heparinüberwachung angewandte Plasma-Thrombin-Zeit war zu diesem Zeitpunkt mit 190 Sekunden weit über den therapeutischen Bereich verlängert.

Bei dem fast fünf Tage anhaltenden Bewußtseinsverlust unserer Patientin handelt es sich um ein endogenes Leberkoma bei schwerer Leberinsuffizienz, wobei der vorangegangene Blutungsschock, die Relaparatomie und die Verbrauchskoagulopathie wahrscheinlich eine mit-auslösende Rolle spielten.

Zur Laborchemie:

Auffallend ist in den ersten neun Tagen ein relativ niedriger direkter Bilirubinanteil zwischen 10 und 20 % bei einem Gesamtbilirubinanstieg von 16,6 mg auf 18 mg %. Pathogenetisch ist zunächst eine Bilirubinaufnahmestörung und eine gestörte Konjugation bei schwerem Leberzellschaden anzunehmen (47). Ob darüber hinaus noch eine Hämolyse stattfand, läßt sich bei Fehlen entsprechender Untersuchungen allenfalls vermuten, da in der siebten Behandlungswoche eine Retikulozytose von 40 % auftrat. Ab dem fünften Tag dürfte ein vermehrter Bilirubinanstieg als Folge der abdominellen Blutungen und deren Resorption mit zu dem relativ hohen indirekten Bilirubin beigetragen haben.

Ungewöhnlich ist bei unserer Patientin der erhebliche Gesamtbilirubinanstieg von 10,6 mg auf 57,2 mg % innerhalb von fünfzehn Tagen. Der höchste in der Literatur angegebene Bilirubinwert von 30 mg % findet sich bei KUNELIS (29).

Der Verlauf der leicht bis mittelgradig erhöhten Transaminasen in den ersten Wochen weicht nicht von den Literaturangaben ab (2, 5, 6, 13, 15, 36). Der Quotient GOT/GPT steigt gegen Ende des Leberkomas

auf über 3 an, was im Zusammenhang mit der stark erhöhten LDH auf einen nekrotisierenden Prozeß hindeuten kann (46).

Die erst am 13. Tag deutlich nachweisbaren Gallenfarbstoffe im Urin sind einerseits durch eine beeinträchtigte Ausscheidungsfunktion der Leber für Urobilinogen und andererseits durch den raschen Anstieg des konjugierten Serumbilirubins ab dem 11. Tag zu erklären.

Entsprechend den Mitteilungen in der Literatur finden sich auch in unserem Fall eine mäßige Erhöhung der alkalischen Phosphatase als Ausdruck einer cholestatischen Komponente, eine Erhöhung der Harnsäure und der harnpflichtigen Substanzen, eine metabolische Azidose, eine Hypalbuminämie und eine Erniedrigung des Prothrombins.

Nicht zum bisher bekannten Verlauf der akuten Schwangerschaftsfettleber gehört der deutliche Anstieg der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase bei einem normalen Serum-Bilirubin in der 13. Behandlungswoche. Die histologische Untersuchung der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten dritten Leberbiopsie bietet keine Erklärung für die Erhöhung dieser Enzyme. Differentialdiagnostisch läßt sich ein medikamentös allergisches Geschehen (21), wofür die deutliche Eosinophilie von 32 % sprechen könnte, oder auch eine unspezifische Reaktion der Leber auf einen extrahepatischen entzündlichen Prozeß in Erwägung ziehen.

Zur Histologie:

Unser erster histologischer Befund stimmt mit den von SHEEHAN (44, 45) mitgeteilten Merkmalen der akuten Schwangerschaftsfettleber überein.

Die darüber hinaus vorhandene alveoläre Umwandlung der Leberzellplatten in der Peripherie ähnelt den Befunden von LAROCHE (32) und LAMONTAGNE (30), die von einem azinösen Strukturwandel der Läppchen sprechen.

Ebenso wie in der Mehrzahl der Literaturfälle finden sich auch in unserem Fall Zeichen für eine intrahepatische Cholestase in Form von teils intra- teils extrazellulären Gallenfarbstoffablagerungen.

Gelegentlich vorhandene Leberzellmitosen, die außer in unserem Fall noch von KÜHN (28) und WHITACRE (50) beobachtet wurden, sind als Regenerationszeichen aufzufassen.

Das Verhalten der von Kupfferschen Sternzellen, die etwas vermehrt und aktiviert anzutreffen sind, entspricht den Beschreibungen von wenigen anderen Autoren (13, 19, 26, 28).

Leberzellnekrosen, wie von CZERNOBILSKY (10) beobachtet, oder auffallende regressive Kernveränderungen wie bei KÜHN (28) sind in unserem Fall nicht vorhanden.

Im weiteren Krankheitsverlauf ist histologisch ein vollständiger Rückgang der pathologischen Leberzellverfettung in der zweiten Leberbiopsie am 53. Tag festzustellen. Mit dem Rückgang der Verfettung sind die im ersten histologischen Befund vergrößerten Leberparenchymzellen wieder kleiner geworden. Sie zeigen am 53. Tag noch geringgradige Unterschiede in Zell- und Kerngröße und sind am 96. Tag in der dritten Leberbiopsie regelrecht gleichförmig.

Glykogengehalt und Verfettung der Leberzellen verhalten sich im zeitlichen Ablauf entgegengesetzt, wie besonders deutlich von DUMA (13) bei seinem Fall beobachtet wurde. Auch wenn keine spezielle Färbung zum Glykogennachweis verwendet wurde, so ist auch in unserem Fall ein gewisser Glykogenmangel der Leberzellen im Stadium der Verfettung anzunehmen. Regelrecht glykogenreich wirken die Leberparenchymzellen erst wieder am 144. Tag in der vierten Leberbiopsie.

Die Cholestasezeichen überdauern in unserem Fall die Phase der Leberzellverfettung und sind noch am 53. Tag in der zweiten Leberbiopsie nachweisbar. In der Literatur wird meistens eine gleichzeitige Rückbildung der intrahepatischen Cholestase und der Parenchymverfettung beobachtet (13, 16, 32, 50). Lediglich LAMONTAGNE (30) findet fünf Monate nach Krankheitsbeginn noch vereinzelt Gallenfarbstoffablagerungen in Leberzellen und Gallekanälchen. Bemerkenswert ist in unserem Fall die Lokalisation von Gallethromben in den Gallengän-

gen der Periportalfelder am 53. Tag; eine ähnliche Beobachtung wurde bisher nicht mitgeteilt. Nur O'LOUGHLIN (38) stellt in seinem Fall eine außerordentliche „gallige Obstruktion in Form von Gallethromben und Galleseen“ fest, ohne jedoch auf eine Beteiligung der Gallengänge hinzuweisen. Vom Krankheitsbild und -verlauf her handelt es sich bei unserer Patientin um eine intrahepatische Cholestase ohne Zeichen für eine Cholangitis. Das Serum-Bilirubin war am 53. Tag auf 2,5 mg % abgefallen, die alkalische Phosphatase war nur noch gering erhöht. Sechs Wochen später am 96. Tag waren alle Gallenfarbstoffablagerungen verschwunden.

Als Ausdruck einer unspezifischen entzündlichen Reaktion und regenerativer Vorgänge finden wir am 53. Tag deutlich verbreiterte und faservermehrte Periportalfelder mit Gallengangsneubildungen und gelegentlich frischen Regeneraten, noch eine ganz schütterte entzündliche Infiltration und deutlich vermehrte und vergrößerte Sternzellen. Auch ist die Eisenreaktion jetzt angedeutet positiv. Diese Veränderungen bilden sich in den folgenden dreizehn Wochen weitgehend zurück. Am 144. Tag besteht noch eine gewisse Elongation der Periportalfelder, in denen vereinzelt Lymphozyten und frische Regenerate zu erkennen sind, darüber hinaus liegt jedoch ein nahezu regelrechtes histologisches Lebergewebssbild vor.

Dieses Verhalten der Periportalfelder, des Bindegewebes und der Entzündungszellen entspricht einigen in der Literatur geschilderten Verläufen (13, 16, 32). In anderen Arbeiten wird auf diesen Teil der Leberhistologie nicht oder nur mit einer kurzen Bemerkung eingegangen (3, 26, 30, 38).

Ein sinnvoller Vergleich unserer Beobachtung mit anderen überlebenden Fällen, was die Rückbildungsdauer der akuten Schwangerschaftsfettleber im histologischen Bild betrifft, ist nicht möglich, da deutliche zeitliche Unterschiede im jeweiligen Krankheitsverlauf und entsprechend in den Leberbiopsien vorliegen. Lediglich zwei Bemerkungen sind vertretbar:

1. Vom histologischen und klinischen Bild her findet sich in unserem Fall neben den Fällen von BREEN (3), van ENTER (15) und LAROCHE (32) mit die längste Rückbildungsdauer von 96 Tagen.

2. Eine auffallend lange Zeit von 53 Tagen ist bei unserem Fall eine

bemerkenswerte intrahepatische Cholestase nachweisbar. Lediglich LAROCHE (32) und LAMONTAGNE (30) fanden noch 66 Tage (32) bzw. 150 Tage (30) nach Krankheitsbeginn geringe Gallenpigmentablagerungen.

In zeitlicher Reihenfolge kommt es in unserem Fall zunächst zu einer Rückbildung der Leberzellverfettung, anschließend der intrahepatischen Cholestase und zuletzt der unspezifischen, insgesamt geringen entzündlichen Reaktion.

Zu Fragen der Aetiologie liefert unser Fall keine neuen Erkenntnisse. Die Patientin befand sich bei der Krankenhausaufnahme in einem guten Ernährungszustand. Hinweise auf toxische, medikamentöse oder infektiöse Ursachen ließen sich ebensowenig finden wie Anhaltspunkte für eine Spätgestose.

Bemerkenswerte und von der Literatur abweichende Befunde:

1. Die Krankheit bei unserer Patientin zeichnet sich durch einen schweren Verlauf mit einem fünf Tage anhaltenden Leberkoma und einer hohen Komplikationsrate mit einem zweimaligen Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie aus.
2. Klinisch-chemisch fällt eine ungewöhnlich hohe Hyperbilirubinämie bis 57,2 mg % mit einem in den ersten Tagen relativ hohen indirekten Bilirubinanteil auf.
3. Hinsichtlich der Therapie wird auf die wahrscheinlich lebensrettende Behandlung mit Heparin zur Beherrschung der Verbrauchskoagulopathie hingewiesen, wobei die Heparinbehandlung bei Vorliegen einer hepatogenen Gerinnungsstörung nicht ohne Risiko ist, wie der vorliegende Verlauf zeigt.
4. Bei den histologischen Befunden ist das Vorliegen von Gallethromben in den Gallengängen der Periportalfelder in der zweiten Leberbiopsie am 53. Tag hervorzuheben, da diese Lokalisation von Gallethromben bei der akuten Schwangerschaftsfettleber bisher nicht beschrieben wurde.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit gibt zuerst eine Literaturübersicht über die akute Schwangerschaftsfettleber.

Anschließend wird eine eigene Beobachtung dieser Erkrankung bei einer 21 jährigen Erstpara mitgeteilt. Entsprechend den Beschreibungen in der Literatur stand auch im vorliegenden Fall in den ersten zwei Wochen ein hochakutes Krankheitsbild mit schwerem Ikterus, hepato-gener Gerinnungsstörung und Leberkoma im Vordergrund, wobei als Komplikationen zweimal eine Verbrauchskoagulopathie und eine schwere Blutung in die Bauchdecken und in die Peritonealhöhle auftraten. Eine Heparinbehandlung konnte die Verbrauchskoagulopathie mit begleitender Oligurie beherrschen. Die Patientin überlebte und konnte nach 98 Tagen das Krankenhaus verlassen.

Das asphyktische Neugeborene starb kurz nach der Schnittenbindung an den Folgen einer Fruchtwasseraspiration.

Die erste mikroskopische Lebergewebsuntersuchung zeigte das typische von SHEEHAN (44) beschriebene Bild einer akuten Schwangerschaftsfettleber. Drei weitere Verlaufsbiopsien der Leber bis zum 144. Tag nach Krankenhausaufnahme ließen eine fast vollkommene Abheilung der Lebererkrankung erkennen.

Eine abschließende Diskussion versucht die mit der Literatur übereinstimmenden oder von ihr abweichenden Befunde des geschilderten Falles aufzuzeigen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABBOUD, F. M.: Zitiert nach HATFIELD (20).
2. ANTON, W., R. LAUBE und U. BIRKHOLZ: Zur Klinik der akuten Fettleber in der Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. **94**, 353 — 359 (1972).
3. BREEN, K. J., K. W. PERKINS, S. P. MISTILIS and R. SHEARMAN: Idiopathic acute fatty liver of pregnancy.
Gut **11**, 822 — 825 (1970).
4. BREEN, K. J., K. W. PERKINS, S. SCHENKER, R. C. DUNKERLEY and H. C. MOORE: Uncomplicated subsequent pregnancy after idiopathic fatty liver of pregnancy.
Obstet. Gynec. **40**, 813 — 815 (1972).
5. BRUNO, M. S. and W. B. OBER: Jaundice at the end of pregnancy. Clinicopathologic Conference.
N. Y. State J. Med. **62**, 3792 — 3800 (1962).
6. Clinicopathologic Conference: Fulminating liver disease in a pregnant woman at term.
Amer. J. Med. **35**, 231 — 240 (1963).
7. Clinicopathologic Conference: A seventeen year old girl with fatty liver of pregnancy following tetracycline therapy.
Amer. J. Med. **43**, 274 — 283 (1967).
8. CAREDAS DE KERLEAU, J., G. DURAND, J. L. VIALA: Stéatose hépatique aigue et grossesse.
Min. Gin. **20**, 1279 — 1283 (1968).
9. CULLINAN, E. R.: Zitiert nach SHEEHAN (44) und OBER (37).
10. CZERNOBILSKY, B. and M. A. BERGNES: Acute fatty metamorphosis of the liver in pregnancy with associated liver cell necrosis.
Obstet. Gynec. **26**, 792 — 797 (1965).

11. DAVIDSON, C. S.: Hepatic disease and pregnancy.
J. Reprod. Med. **10**, 107 — 110 (1973).
12. DOUVRES, P. A.: Zitiert nach DUMA (13) und HATFIELD (20).
13. DUMA, R. J., E. A. DOWLING, H. C. ALEXANDER, D. SIBRANS and
H. DEMPSEY: Acute fatty liver of pregnancy.
Ann. Intern. Med. **63**, 851 — 858 (1965).
14. EISENBURG, J.: Ikterus während der Schwangerschaft.
Münch. Med. Wschr. **113**, 1609 — 1618 (1971).
15. VAN ENTER, C. H. J. en J. T. F. SLUITER: Acute leververvetting
tijdens zwangerschap.
Ned. Tsch. Geneesk. **109**, 561 — 564 (1965).
16. FARBER, N. A., S. N. KUTCAK, V. M. AFINJAN: Über die akute
Fettinfiltration der Leber bei Schwangeren.
Akus. ginek. Moskva **47**, 42 — 47 (1971).
(Ins Deutsche übersetzt durch den medizinischen Literaturdienst
des Osteuropa-Institutes Berlin.)
17. GLYNN, L. E., H. P. HIMSWORTH: Zitiert nach OBER (37).
18. HAEMMERLI, U. P.: Jaundice during pregnancy with special
emphasis on recurrent jaundice during pregnancy and it's
differential diagnosis.
Acta Med. Scand. **179**, Suppl. 444, 1 — 111 (1966).
19. HARMS, D.: Beitrag zur Kenntnis der akuten Schwangerschafts-
fettleber.
Frankf. Z. Path. **76**, 95 — 101 (1966).
20. HATFIELD, A. K., J. H. STEIN, N. J. GREENBERGER, R. W. ABER-
NETHY and T. F. FERRIS: Idiopathic acute fatty liver of pregnancy.
Amer. J. Dig. Dis. **17**, 167 — 178 (1972).
21. HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Georg Thieme Verlag Stuttg., 10. Aufl., 661, 667 (1966).

22. IBER, F. L.: Jaundice in pregnancy - a review.
Amer. J. Obstet. Gynec. **91**, 733 — 737 (1965).
23. IWATA, K., J. NAKAGAWA, T. ENDOH and S. KOHGAME:
An autopsy case of so-called acute fatty liver of pregnancy.
Acta Path. Jap. **18**, 473 — 482 (1968).
24. JONES, W. A., R. B. COHEN: Zitiert nach ROTTIERS (42).
25. KAHIL, M. E., H. L. FRED, H. BROWN and J. S. DAVIS: Acute fatty
liver of pregnancy.
Arch. Intern. Med. **113**, 63 — 69 (1964).
26. Klinisch-Pathologische Conferenties. De NEEF, J. C. en F. C.
KUIPERS: Een gravida met icterus. Acute leververvetting in
de zwangerschap (Sheehan).
Ned. Tsch. Geneesk. **111**, 1755 — 1763 (1967).
27. KRUPNIKOVA, E. Z., I. S. GOLUBOV: Akute Fettleber bei einer
Schwangeren.
Vrac. delo, kiev **2**, 42 — 44 (1973).
(Ins Deutsche übersetzt durch den medizinischen Literaturdienst
des Osteuropa-Institutes Berlin.)
28. KÜHN, H. A., F. WEGENER und J. HAHN: Akute Fettleber in der
Schwangerschaft mit tödlichem Ausgang.
Acta Hepato-Splen. **14**, 65 — 80 (1967).
29. KUNELIS, C. T., J. L. PETERS and H. A. EDMONDSON: Fatty liver
of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy.
Amer. J. Med. **38**, 359 — 377 (1965).
30. LAMONTAGNE, R., R. GAGNON, R. LESAGE, R. GARNEAU, R.F. de
ESTABLE PUIG et J. F. ESTABLE PUIG: Atrophie jaune aigue
de la grossesse.
Union Méd. Can. **99**, 1083 — 1093 (1970).

31. LARCAN, A., G. RAUBER, M. CALAMAI et M. C. HEULLY:
Stéatose aigue maligne gravidique (Syndrome de Sheehan).
Bull. Fed. Soc. Gynéc. Obstét. Franc. **22**, 252 — 254 (1970).
32. LAROCHE, Cl., J. GREGOIRE, R. CAQUET, R. MODIGLIANI, Ph.
GALIAN, M. FOREST, J.-P. DADOUNE et J.-M. CHEYNIER: Stéa-
tose aigue du foie au cours de la grossesse (Syndrome de Sheehan)
Presse Médicale **77**, 279 — 282 (1969).
33. LEWIS, M., S. SCHENKER and B. COMBES: Studies on the patho-
genesis of tetracycline-induced fatty liver.
Amer. J. Dig. Dis. **12**, 429 — 438 (1967).
34. MISTILIS, S. P.: Liver disease in pregnancy, with particular
emphasis on the cholestatic syndromes.
Aust. Ann. Med. **17**, 255 — 256 (1968).
35. MOORE, H. C.: Acute fatty liver of pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **63**, 189 — 198 (1956).
36. MORRIN, P. A. F., S. P. HANDA, L. S. VALBERG, S. A. BENCOSME,
G. F. KIPKIE and J. C. WYLLIE: Acute renal failure in
association with fatty liver of pregnancy.
Amer. J. Med. **42**, 844 — 851 (1967).
37. OBER, W. B. and Ph. M. LECOMPTE: Acute fatty metamorphosis
of the liver associated with pregnancy.
Amer. J. Med. **19**, 743 — 758 (1955).
38. O'LOUGHLIN, S., E. C. SWEENEY, P. KEELAN: Persistent hypo-
glycaemia and severe hyponatraemia in a case of acute fatty
liver of pregnancy.
J. Ir. Med. Assoc. **64**, 45 — 49 (1971).
39. PARBHOO, S. P., D. OWENS, P. J. SCHEUER and Sh. SHERLOCK:
Acute fatty liver of pregnancy.
Gut **13**, 319 — 320 (1972).
40. PETERS, R. L., H. A. EDMONDSON, W. P. MIKKELSEN and D. TAT-
TER: Tetracycline-induced fatty liver in nonpregnant patients.
Amer. J. Surg. **113**, 622 — 632 (1967).

41. PRIDE, G. L., R. E. CLEARY, R. J. HAMBURGER: Disseminated intravascular coagulation associated with tetracycline-induced hepatorenal failure during pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. **115**, 585 — 586 (1973).
42. ROTTIERS, R. et L. DEMEULENAERE: La stéatose hépatique iatrogène.
Acta Gastro-Enterolog. Belg. **29**, 463 — 466 (1966).
43. SCHIFFER, M. A., F. and I. DUNN: Jaundice with hepatorenal failure associated with pregnancy or gynecologic procedures.
Obstet. Gynec. **39**, 241 — 246 (1972).
44. SHEEHAN, H. L.: The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **47**, 49 — 52 (1940).
45. SHEEHAN, H. L.: Jaundice in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. **81**, 432 — 434 (1961).
46. SIEDE, W., R. KRÖHL: Zeitgemäße Diagnostik von Leberkrankheiten.
Deutsches Ärzteblatt **34**, 2189 — 2193 (1972).
47. SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag, 2. Aufl., 446, 751 — 755, 843 (1973).
48. STANDER, H. J. and J. F. CADDEN: Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. **28**, 61 — 69 (1934).
49. WHALLEY, P. J., R. H. ADAMS and B. COMBES: Fatty metamorphosis of the liver and jaundice precipitated by acute pyelonephritis in pregnancy.
Gastroenterol. **46**, 308 — 309 (1964).
50. WHITACRE, F. E. and L. Y. FANG: Fatty degeneration of the liver in pregnancy.
J. Amer. Med. Ass. **118**, 1358 — 1364 (1942).
51. WRUBLE, L. D., A. J. CUMMINS: Tetracycline and fatty liver.
Amer. J. Dig. Dis. **10**, 742 — 744 (1965).

Herrn Professor Dr. Dr. Busanny-Caspari

danke ich aufrichtig für die Überlassung des Themas und für seine
Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. Gersmeyer,

Chefarzt der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Herford,
und Herrn Dr. Wagner, Assistenzarzt

der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Herford,
danke ich vor allem für die Überlassung der klinischen Unterlagen.

Frau Dr. Busanny-Caspari,

Medizinisch-wissenschaftliche Abteilung Dr. Madaus & Co.,
danke ich besonders für ihre Hilfe bei der Beschaffung des
Literaturmaterials.

LEBENS LAUF

Am 1. Februar 1940 wurde ich, Reiner Martini, als Sohn des Dipl. Ing. Curt Martini und seiner Frau Jenny, geb. Hering, in Berlin geboren.

In Bammental bei Heidelberg besuchte ich vier Jahre die Volksschule und anschließend das Realgymnasium in Heidelberg. Nach dem Abitur 1960 studierte ich zunächst ein halbes Jahr Musik in Karlsruhe.

Das Medizinstudium begann ich 1961 in Tübingen. Nach dem Physikum 1963 ging ich an die Universität Hamburg. Dort beendete ich das Studium nach elf Semestern mit dem medizinischen Staatsexamen im Februar 1967.

Während der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich in Hamburg in der Medizinischen Universitätsklinik und in der Hautklinik, anschließend im Kreiskrankenhaus Rahden, Kreis Minden. Nach der Approbation am 30. April 1966 blieb ich bis zum September 1970 in der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Rahden. Vom 1. Oktober 1970 bis 31. Mai 1975 war ich als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik Minden, Westfalen, beschäftigt. Am 22. Januar 1975 erhielt ich die Anerkennung zum Facharzt für innere Krankheiten.

Im September 1970 heiratete ich in zweiter Ehe Ursula Peuker. Ich habe drei Kinder im Alter von neun, sieben und zwei Jahren.

Seit Juni 1975 bereite ich mich durch Vertretungen niedergelassener Ärzte auf meine Niederlassung als Internist in Lünen bei Dortmund am 1. Oktober 1975 vor.

